Stoffwechseluntersuchungen am Menschen vor und während der Morphinverabreichung

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Birkhäuser

von Basel

Zürich 1935

Art. Institut Orell Füssli

Stoffwechseluntersuchungen am Menschen vor und während der Morphinverabreichung

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Birkhäuser

von Basel

Zürich 1935

Art. Institut Orell Füssli

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag der Professoren J. Staehelin und H. Staub.

Tag der Promotion: 21. Dezember 1934.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus dem „Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie"
Band XXXV, Heft 2

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT (Vorsteher: Prof. Dr. H. STAUB) UND AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK (Vorsteher: Prof. Dr. J. E. STAEHELIN) DER UNIVERSITÄT BASEL

Stoffwechseluntersuchungen am Menschen vor und während der Morphinverabreichung.

Von HANS BIRKHÄUSER.

Die vorliegende Arbeit untersucht Stoffwechselvorgänge bei experimentellem Morphinismus am Menschen und vergleicht sie mit dem Stoffwechselverhalten vor der Periode der Intoxikation. Durch diesen Vergleich an ein und derselben Person vor und während des Morphinismus sollte eine genauere Einsicht in die Stoffwechselveränderungen im Zustand des menschlichen Morphinismus gewonnen werden. Eine solche Untersuchung könnte auch Grundlagen für die Therapie dieser Sucht abgeben.

A. Literaturzusammenfassung über Stoffwechselwirkungen des Morphins (Mo).

Eine der wenigen unbestrittenen Wirkungen des Mo ist sein Einfluß auf das Atemzentrum, dessen Erregbarkeit bei Mensch und Tier durch geeignete Dosen vermindert wird (119).

Unmittelbare Folge ist der Anstieg der alveolären CO_2-Spannung, die nach einmaliger Mo-Einspritzung innert 1 bis 2 Stunden eine beträchtliche Steigerung erfährt (29, 50, 82, 135).

Es entspricht der Erwartung, wenn beim Menschen gleichzeitig die Wasserstoffionenkonzentration im Blut zunimmt (29, 110, 111), doch zeigen sich hier schon individuelle Variationen, indem *Hollo*, *Patai* und *Kolta* (50) nur eine unwesentliche Reaktionsverschiebung gegen das Saure feststellen konnten. *Schoen* (110) demonstriert nach der initialen Aziditätszunahme einen Anstieg des pH, so daß das Bild einer phasischen pH-Schwankung zustandekommt, die derjenigen nach Adrenalin gleicht (133).

Die Alkalireserve des Blutplasmas, als Ausdruck des Säure-Basenhaushaltes, wurde von *Hollo*, *Patai* und *Kolta* im akuten Versuch vermindert gefunden (50), und auch *Schoen* (110) sah einen Rückgang der CO_2-Bindungsfähigkeit kurz nach Mo, dem nach einigen Stunden ein Umschlag in Alkalose folgte. Zugunsten einer säuernden akuten Mo-Wirkung spricht die Zunahme der Harnazidität, die zugleich mit der alveolären CO_2-Spannung ihr Maximum erreicht und von einer Vergrößerung der NH_3-Zahl begleitet ist (29, 110). In der Gewöhnung konnten *Light* und *Torrance* (75) keine Änderung von Alkalireserve und pH des Plasmas feststellen. *Puca* (97) gibt höchstens eine geringe Neigung zur Alkalose zu, die *Schoen* (111) nach anfänglicher Azidose ziemlich ausgesprochen vorfindet.

Von verschiedener Seite wird auf eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs beim Menschen unmittelbar nach einer Mo-Injektion hingewiesen (7, 47, 111, 117). Tierversuche verlaufen gleichsinnig (34, 48, 82, 132). Auch im Froschmuskel hemmt Mo in geeigneter Konzentration die Oxydationsvorgänge (3). Wie *Schoen* zeigt, ist diese Stoffwechselwirkung primär und von der Reaktionslage un-

abhängig; der Grundumsatz sinkt weiter, während 1 bis 2 Stunden nach Mo Atemvolumen und pH im Blut wieder ansteigen. Nach wiederholten Injektionen nimmt im Verlauf der Gewöhnung der O_2-Verbrauch im Vergleich zur Norm zu (111). *Schoen* vermutet, die akute Grundumsatzsenkung komme durch Lähmung stoffwechselregulierender Zentren zustande. — *Anderson* (7) findet beim Menschen sofort nach Mo nur eine geringe Grundumsatzsenkung; *Sollier* und *Morat* dagegen sehen sie sehr ausgesprochen, während bei ihren Patienten die Steigerung in der Gewöhnung fehlt (117). Die Ergebnisse der Tierversuche sind uneinheitlich und lassen sich zum Teil im Sinn der *Schoen*'schen Angabe einer Zunahme des O_2-Verbrauchs im Lauf der Gewöhnung nach anfänglicher Verminderung der Oxydationsvorgänge deuten (15, 20, 21, 34, 38, 90).

Nach einmaliger Mo-Verabreichung sinkt beim Menschen der respiratorische Quotient (47, 82: zit. *Higgins* und *Means*). Sicher erhöht ist er bei gewöhnten Ratten (48), was als Steigerung der Kohlehydratverbrennung gedeutet wird.

Vom Blutzucker steht fest, daß er bei Versuchstieren nach einmaliger Mo-Injektion ansteigt (4, 5, 8, 11, 16, 33, 39, 51, 52, 53, 57, 119, 123, 131, 81, 102). Auch in der Gewöhnung wird er meist erhöht gefunden (92, 94, 126, 127). *Plant* und *Pierce* (94) beobachten eine allmähliche Rückkehr des Nüchternblutzuckers zur Norm im Lauf der Wochen, die ebenso wie das Ausbleiben der akuten Hyperglykämie nach weiteren Mo-Injektionen als Gewöhnungssymptom gewertet werden darf (4). *Pierce* und *Plant* und *Koopmann* finden bei chronischer Mo-Medikation Hypoglykämie. (Zit. nach *Keeser* [64]). Auch über das Verhalten des Blutzuckers in der Entziehung sind die Berichte uneinheitlich. — Beim Menschen besteht kein gesetzmäßiges Verhalten (Steigerung im akuten Versuch [110, 141], unveränderter Blutzucker [8, 51, 113], Unregelmäßigkeit [16]). Noch widerspruchsvoller sind die Resultate in der Gewöhnung. (Hyperglykämie [44, 97], keine Änderung [22-Opium!, 75], Hypoglykämie [98, 141]). Nach dem diabetesähnlichen Verlauf der Zucker- und Adrenalinbelastungskurven beim Morphinisten darf eine Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels angenommen werden (8, 10, 44, 60, 119: zit. *Kleiner* und *Meltzer*).

Im akuten Versuch (33), wie nach langdauernder Mo-Verabreichung (89-Opium!, 92), schwindet bei Versuchstieren das Leberglykogen. Wahrscheinlich liefert es den zusätzlichen Blutzucker der Mo-Hyperglykämien (33). Die Glykogenmobilisation scheint durch zentralbedingte Adrenalinausschüttung hervorgerufen zu werden. (Siehe unten). Wie weit Guanidinvermehrung (64) oder direkte Guanidinleberschädigung (62) dabei eine Rolle spielen, läßt sich vorläufig kaum entscheiden. *Keeser* (64) hält Mo- und Cholin-, bzw. Methylguanidinwirkung auf den Stoffwechsel zum Teil für identisch, weil Mo Lezithase aktiviert und beim Menschen unmittelbar nach Mo-Injektion Abnahme des Blut-Lezithins bei gleichzeitiger Methylguanidinvermehrung eintritt. (Vgl. 11, 15, 40, 55, 70, 76, 79, 105, 112.)

Dem Adrenalsystem wurde seit jeher große Bedeutung für die Änderung des Blutzuckergehalts nach Mo zugemessen. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Tierversuche sind schwer zu beurteilen: 1. wegen der verschiedenen Ansprechbarkeit der Tierrassen, 2. der verschiedenen individuellen Reaktion gleichrassiger Tiere (54, 119), 3. wegen der unterschiedlichen Einflüsse der Narkoseart (26, 55), 4. wegen der Bedeutung des zur Zeit der Versuche eben vorhandenen Glykogenvorrats (120), 5. wegen der oft entgegengesetzten Wirkung ungleicher Mo-Mengen (131). Mehrheitlich wurde einerseits Ausbleiben der Mo-Hyperglykämie am nebennierenlosen Tier beobachtet (8, 63, 121, 129), andererseits Vermehrung der Adrenalinabgabe am intakten Tier (8: zit. *Porger*, 41, 45, 86, 106, 119, 122, 129). Im Hinblick auf verschiedene widersprechende Mitteilungen (24, 51, 56, 120, 122, 101) schließt man sich am besten der Ansicht von *Houssay* und Mitarbeitern an (55), die Nebennierentätigkeit sei zwar für das Zustandekommen der Mo-Hyperglykämie wichtig, doch nicht allein bestimmend.

Im allgemeinen wird bei nebennierenlosen Ratten eine Resistenzverminderung gegen Mo gefunden (77, 78, 80, 108, 131). *Rogoff* und *Necker* (103) halten allerdings die höhere Mortalität der nebennierenlosen Tiere für eine Folge des operativen Eingriffs an sich. *Leloir* und *Novelli* (72) sind der resistenzsteigernden Wirkung der Neben-

nierenrinde so sicher, daß sie geradezu eine Austestierung von Rindenextrakten nach ihrer Mo-Resistenzsteigerung an der Ratte vorschlagen. Nach *Fujii* (35) steigert allerdings auch eine Anzahl anderer Organextrakte die Resistenz.

Zagami (140) und *Rizzotti* (100) stellen beim Kaninchen eine Verstärkung der Insulinwirkung durch Mo fest, während *Mangenta* und *Biasotti* und *Stewart* und *Rogoff* (beide zit. bei 8) Insulin und Mo für Antagonisten halten. Ein Zusammenhang zwischen Mo-Azidosis und akuter Mo-Hyperglykämie, wie er von gewisser Seite angenommen wird, ist nicht genügend begründet (8, 23, 69, 83).

Wolff (137) und *Sakel* (104) sehen eine Ähnlichkeit zwischen der Symptomatologie des Gewöhnungsstadiums und Hypothyreoidismus einerseits und Abstinenzsymptomen und Hyperthyreoidismus andererseits. Tierversuche über die Rolle der Schilddrüse bei Mo-Verabreichung ergeben keinen einheitlichen Befund (6, 48, 58, 107).

Zu Beginn der Abstinenz und gelegentlich der Gewöhnung kommt es bei Mensch und Tieren zu einer Vermehrung und Verschiebung des Gewebswassers (1, 2, 14, 15, 32, 18). Die Speicherung gleicht derjenigen nach Guanidin und soll nach *Adler* (1) auf einer Hemmung der renalen Wasserausscheidung beruhen. Nach *Barbour*, *Hunter* und *Richey* (13) ist bei Mo-Hunden die Kostform für den Wasserstoffwechsel nicht gleichgültig. Im Verlauf der Gewöhnung schwindet die anfängliche Oligurie bald (17, 32). Auch im akuten Versuch wird bei Hunden Verminderung der Harnproduktion beobachtet (17, 118). *Bahn*, *Iserbeck* und *Lindemann* warnen als Kliniker vor Mo bei Ödembereitschaft (12). Andere Beobachtungen sprechen von einer Steigerung der Diurese vor dem Auftreten der Retention (1), und *Light* und *Torrance* berichten von einer negativen Wasserbilanz bei fünf Morphinisten in der Entziehung (73).

Wenn der Leber auch nicht die alleinige Fähigkeit zukommt, Mo in unschädliche Form überzuführen, so entgiftet sie es anscheinend schneller als Niere, Muskel und die übrigen Organe (31, 43, 71, 109, 119, 137, 59). Belastungsproben mit Traubenzucker, Lävulose und Galaktose ergeben beim Morphinisten meist verzögerten Blutzuckeranstieg mit höherm Maximum und langsamerem Absinken zur Norm (8, 10, 44). *Nishigishi* (87) konnte bei seinen Morphinisten keine Leberschädigung nachweisen. Nach der Arbeit von *Haug* (44) besteht jedoch kein Zweifel mehr, daß bei den meisten der Leberstoffwechsel pathologisch verändert ist. Über pathologisch-anatomische Veränderungen beim Menschen läßt sich nichts in Erfahrung bringen. Im Tierversuch können Schädigungen nachgewiesen werden (9, 107, 93).

Nach einmaliger Injektion nimmt die Magensaftsekretion beim Menschen und beim Hund zu, allerdings nach verschieden langer primärer Verminderung (23, 99, 112, 114, 119). *Ellinger* und *Seeger* sahen nur die Sekretionsverminderung (28). Zur selben Zeit kommt es zu einer Verzögerung der Magenentleerung hauptsächlich durch allgemeine Erhöhung des Tonus der Sphinkteren im ganzen Darmtrakt (66, 91, 99, 119). Ob auch eine Abnahme von Tonus und Peristaltik hierbei von Bedeutung ist, wie sie neuerdings *Plant* und *Miller* (95) gesehen haben wollen, bleibt bei der gegenteiligen Angabe von *Riegel* (99) unentschieden. — Die Sekretionsverhältnisse bei andauernder Mo-Zufuhr sind unterschiedlich (19, 30, 99, 119).

Nach den zahlreichen Versuchen über die Darmmotilität an Menschen (27, 91, 96, 115) und Tieren (25, 26, 27, 36, 37, 67, 68, 84, 85, 91, 96, 112, 119, 122) darf kaum mehr behauptet werden, Mo „stelle den Darm ruhig". Mit wenigen Ausnahmen, — letztere vor allem bei Meerschweinchenversuchen (122, 136, 26) — erweisen sich Tonus und Peristaltik als gesteigert; beim Hund nimmt diese Tätigkeitszunahme auch in der Gewöhnung nicht ab (84). Hielten *Miller* und *Plant* (84) nicht ausdrücklich die Dosierung für gleichgültig, so könnte man wenigstens die Möglichkeit einer beruhigenden Darmwirkung des Mo zugestehen durch den Hinweis auf die Versuche von *Orr* und *Carlson* (91), die das Verhalten des Darms je nach der Mo-Dosis verschieden fanden.

Über Puls und Blutdruck gehen die Meinungen weit auseinander (19, 30, 105, 117, 138). Bedeutende Veränderungen sind nicht zu erwarten, denn *Light* und *Torrance* (74) konnten bei ihren auf Mo umgestellten Opiumsüchtigen keine Abweichungen von der Norm feststellen in bezug auf Puls, Blutdruck, Atmung, Elektrokardiogramm.

Eine neue Arbeit von *Sioli* und *Rinkel* (114) über das Verhalten der morphologischen Blutbestandteile ergibt hohe Erythrozytenzahlen bei normalen Hämoglobinwerten in der Gewöhnung, unveränderte Zahlen für Eosinophile und gelegentliche Leukozytosen, von denen nicht ausgesagt werden kann, ob sie Folge der Mo-Wirkung oder beiläufiger Komplikationen sind.

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten soll bei Morphinismus manchmal beschleunigt sein (19, 61, 125). Bei normaler Senkungsgeschwindigkeit darf jedoch Morphinismus nicht ausgeschlossen werden, denn *Light* und *Torrance* (75) vermissen die Beschleunigung.

Zur Erklärung der tetanischen Symptome in Gewöhnung und Abstinenz wurde der Kalziumgehalt des Blutes bestimmt. Nach *Zahler* (141) nimmt er nach einmaliger Injektion zu und bleibt in der Gewöhnung um 1 bis 4 mg% erhöht. Nach acht Wochen sinkt er nicht ganz bis zur Norm ab. *Puca* (97) dagegen findet ihn in der Gewöhnung vermindert, während *Light* und *Torrance* (75) wie auch *Nishigishi* (88) keine Veränderung feststellen können.

Nach *Puca* (97) und *Light* und *Torrance* (75) ist der Gehalt des Blutes an Phosphaten beim Menschen in der Gewöhnung vermindert.

Für die Frage des Schicksals des Mo im Körper sind folgende neue Untersuchungen entscheidend: *Keeser*, *Oelkers* und *Raetz* (65) fanden nach viertägiger Mo-Verabreichung im Körper und in den Exkrementen von Meerschweinchen sämtliches Mo wieder. *Teruuchi* und *Kai* (130) konnten aus ihren Tieren nach kurzdauernder Mo-Verabreichung ca. 90% wiedergewinnen; nach vierwöchentlicher Gewöhnung waren jedoch nur noch 16% der injizierten Gesamtmenge nachzuweisen. Wie wichtig neben der erworbenen Abbaufähigkeit eine gleichfalls erworbene höhere Widerstandskraft gegen Mo ist, geht aus der Arbeit von *Takayanagi* (128) hervor, der aus gewöhnten Ratten Mo-Mengen gewinnen konnte, die bei ungewöhnten Tieren schwere Vergiftungserscheinungen hervorriefen.

Eine Mo-Ausscheidung in den Magen, die lange Zeit als feststehende Tatsache galt, findet mit größter Wahrscheinlichkeit nicht statt. Bei Verwendung neuer, einwandfreier Bestimmungsmethoden konnte selbst nach hohen Dosen bei Hunden und Katzen Mo nur spurweise oder gar nicht im Magen gefunden werden (28, 42).

Über die chemischen Vorgänge beim Abbau des Mo ist nichts Sicheres bekannt. Die diesbezüglichen Theorien führt *Wuth* in seinem Referat über den Stand der Mo-Forschung an (139).

B. Versuchsanordnung.

Bei den beobachteten fünf Patienten, vier Männern F, K, V, W und einer Frau P handelt es sich um körperlich gesunde, psychisch defekte, langjährige Anstaltsinsassen. K ist katatoner Schizophrener, 32jährig; F Debiler, 36jährig; V Schizophrener, 25jährig; W Paralytiker, 32jährig; P Schizophrene, 51jährig.

In einer Vorperiode wurden die in den folgenden Kolonnen jeweils oberhalb des Querstrichs angegebenen physiologischen Werte bestimmt, so oft, bis die individuellen Schwankungen bei den einzelnen Untersuchungsmethoden als bekannt gelten konnten. Der Grundumsatz, dessen Änderungen bei Mo-Medikation besonders wissenswert wären, ließ sich wegen der psychischen Eigenart der Patienten auf keinen brauchbaren konstanten Wert bringen und mußte deshalb, mit Ausnahme der beiden Eiweißbelastungen, außer Acht gelassen werden.

Die letzten Mo-Injektionen bekamen die Patienten jeweils 3 bis 4 Stunden vor den Einzel- und Serienbestimmungen, damit einerseits zur Zeit der Blutentnahme das Maximum der akuten Mo-Wirkung überschritten sein sollte und sich andererseits bei langdauernden Versuchen Abstinenzsymptome möglichst spät geltend machten.

Das Blut wurde stets morgens nüchtern entnommen.

Die Patienten erhielten die übliche Anstaltskost.

Über die körperlichen Vorgänge vor und während der Morphinisierung geben die folgenden Tabellen Auskunft. Es sei allgemein auf die beträchtlichen Schwankungen der physiologischen Werte hingewiesen. Sie zeigen die Notwendigkeit wiederholter Bestimmungen der Normalwerte und weisen auf vorsichtige Beurteilung der Resultate hin.

Bis zur Untersuchung des Gewöhnungszustandes erhielten die Patienten folgende Mo-Mengen:

			Höchste Tagesdosis:		
V	11,14 g	während 126 Tagen	0,13 g	durchschnittlich	0,088 g/Tag
W	14,78 g		0,18 g	,,	0,11 ,,
K	27,83 g		0,36 g	,,	0,22 ,,
F	7,13 g	während 72 Tagen	0,21 g	,,	0,098 ,,
P	6,04 g		0,16 g	,,	0,083 ,,

C. Allgemeines Verhalten der Patienten.

Die Gewöhnung ließ sich nur langsam erzielen. Es brauchte durchschnittlich neun Wochen, bis eine mittlere Menge von 0,2 g Mo im Tag beschwerdefrei ertragen wurde. Mit Ausnahme von K reagierten die Patienten auf jede Steigerung der Dosis um mehr als 0,01 g im Tag mit Übelkeit und Erbrechen.

Infektionen der Injektionsstellen kamen nicht vor.

Der Appetit veränderte sich im Lauf der Gewöhnung wenig. Bei W nahm er anfänglich zu, bei P wohl sekundär durch die allgemeine Hastigkeit bedingt ab. Obstipation wurde nicht beobachtet.

Bei vier Patienten zeigten sich im Lauf der Gewöhnung psychische Veränderungen. Der in sich zurückgezogene, mürrische und einsilbige Katatoniker K wurde freier, freundlich, lachte und erzählte Erinnerungen aus seiner gesunden Zeit. Die meisten seiner Reden blieben jedoch zerfahren und wahnhaft. — Der Debile F und die Schizophrene P litten an Schlaflosigkeit. Sie verbrachten ihre Zeit in einer gejagten Betriebsamkeit und verloren so rasch an Gewicht, daß sie vorzeitig entwöhnt werden mußten. Die Patientin P wurde unsauber und sexuell enthemmt.

Die fröhliche Stimmung des Paralytikers W hob sich unter Mo-Wirkung noch mehr bis zur letzten Gewöhnungswoche. Zu jener Zeit geriet er im Anschluß an eine Erkältung in eine endogene negativistische Verstimmung.

Am wenigsten veränderte sich V, dessen schizophrenen Stimmungsschwankungen keine Beeinflussung durch das Mo anzumerken war.

Insgesamt kann gesagt werden, die beobachteten Psychopathien seien durch die Morphinisierung grundsätzlich nicht aus ihrem gewohnten Verlauf abgelenkt worden. Die Behandlung macht sich allein in einer allgemeinen Belebung der Affektivität geltend, die sich bis zur dauernden Erregtheit steigern kann und dadurch den intellektuellen Zerfall unter Umständen um so deutlicher hervortreten läßt.

D. Untersuchungsergebnisse.

Körpergewicht.

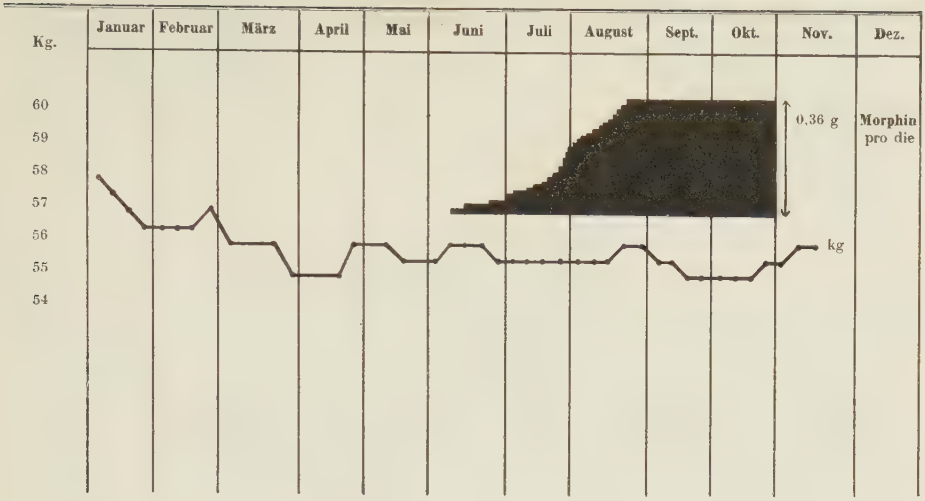
W	4. VI.	34	61,0 kg		23. VIII.	34	62,0 kg
				Beginn der Mo-Injektionen	29. VIII.	34	63,0 ,,
	11. VI.	34	61,5 ,,		4. IX.	34	64,0 ,,
	18. VI.	34	62,0 ,,		13. IX.	34	62,0 ,,
	25. VI.	34	63,0 ,,		19. IX.	34	61,5 ,,
	30. VI.	34	62,5 ,,		25. IX.	34	62,0 ,,
	5. VII.	34	62,5 ,,		2. X.	34	59,5 ,,
	13. VII.	34	61,0 ,,		11. X.	34	62,0 ,,
	20. VII.	34	61,0 ,,		19. X.	34	61,0 ,,
	27. VII.	34	62,0 ,,		29. X.	34	62,5 ,,
	6. VIII.	34	62,5 ,,		2. XI.	34	61,0 ,,
	11. VIII.	34	62,0 ,,				
P	3. V.	34	49,0 kg		F 21. IV.	34	54,0 kg
	17. V.	34	48,5 ,,		14. V.	34	53,5 ,,
	1. VI.	34	49,0 ,,				
					22. VI.	34	53,5 ,,
	15. VI.	34	49,0 ,,		27. VI.	34	54,0 ,,
	22. VI.	34	49,5 ,,		4. VII.	34	52,0 ,,
	4. VII.	34	49,0 ,,		20. VII.	34	52,0 ,,
	11. VII.	34	49,0 ,,		28. VII.	34	52,0 ,,
	20. VII.	34	48,0 ,,		3. VIII.	34	51,0 ,,
	27. VII.	34	47,0 ,,		9. VIII.	34	50,0 ,,
	2. VIII.	34	46,0 ,,		16. VIII.	34	50,0 ,,
	9. VIII.	34	45,0 ,,		22. VIII.	34	49,0 ,,
	16. VIII.	34	45,0 ,,		10. IX.	34	49,5 ,,
	23. VIII.	34	45,0 ,,				
	3. IX.	34	41,0 ,,		18. IX.	34	50,5 ,,
	12. IX.	34	40,0 ,,		27. IX.	34	52,0 ,,
				Ende der Mo-Injektionen	5. X.	34	55,0 ,,
	19. X.	34	48,0 kg		12. X.	34	56,0 ,,
	26. X.	34	50,0 ,,		19. X.	34	54,5 ,,
	2. XI.	34	49,5 ,,		26. X.	34	55,0 ,,
	9. XI.	34	50,0 ,,				

K und V siehe Tabelle I und II.

Bei W und K bleibt das Körpergewicht unverändert.

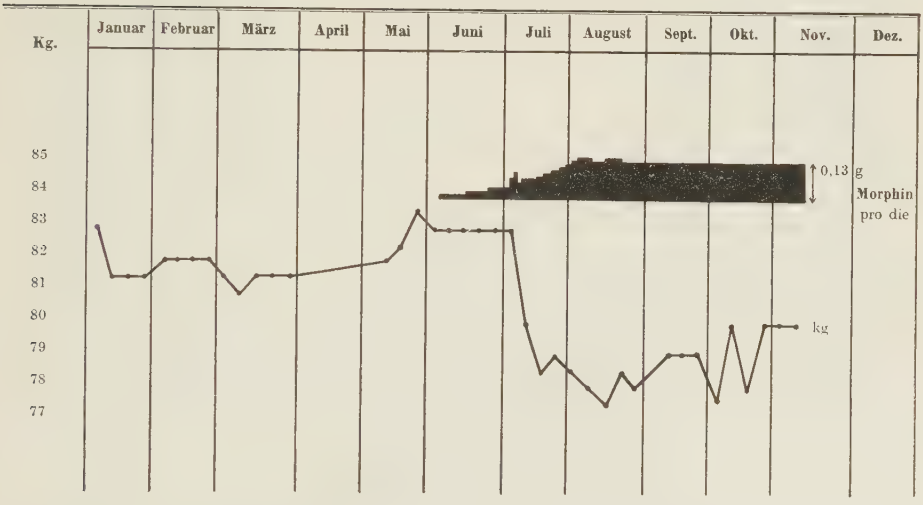
Bei P Abnahme um 9 kg, bei F um 4 kg, bei V um 5,5 kg.

Tabelle I.



Patient K. Körpergewicht.

Tabelle II.



Patient V. Körpergewicht.

Puls und Temperatur.

(Morgens zwischen 6 und 7 Uhr gemessen. Durchschnittswerte aus zehn Messungen.)

		Temperatur	Puls	
K	1.—10. Nov. 1933	36,3	61	Die ersten Zahlen stammen jeweils aus der Zeit vor der Mo-Medikation, die zweiten aus der Gewöhnung.
	10.—20. Nov. 1934	36,3	57	
V	1.—10. Nov. 1933	36,2	69	
	12.—20. Nov. 1934	36,3	67	

		Temperatur	Puls	
W	29. Okt.—7. Nov. 1933	36,3	76	Puls und Temperatur verändern sich in der Gewöhnung nicht.
	1.—9. Nov. 1934	36,3	80	
F	17.—26. Okt. 1933	36,0	71	
	25. Aug.—3. Sept. 1934	35,8	73	
P	17.—26. Okt. 1933	35,8	78	
	24. Aug.—3. Sept. 1934	36,3	71	

Anorganischer Phosphor im Serum.

(Stufenphotometrisch nach *Urbach* [mod. *Bell-Doisy*], Biochem. Ztschr. *239*, 28, 1931, auf Serum angewandt.)

K	4. VII.	33	3,5 mg%			W	24. X.	33	2,6 mg%
	17. X.	33	3,3 ,,				13. XI.	33	3,0 ,,
	7. XI.	33	3,7 ,,				4. XII.	33	3,0 ,,
	21. XI.	33	3,5 ,,	vor					
					Morphingewöhnung		10. X.	34	3,1 ,,
	10. X.	34	3,8 mg%	nach			22. X.	34	3,5 ,,
	22. X.	34	3,2 ,,						
V	27. VI.	33	3,8 mg%			F	27. VI.	33	3,4 mg%
	24. X.	33	3,7 ,,				24. X.	33	2,9 ,,
	13. XI.	33	3,1 ,,				13. XI.	33	2,7 ,,
	4. XII.	33	3,3 ,,				4. XII.	33	3,6 ,,
	10. X.	34	3,4 ,,				23. VIII.	34	3,1 ,,
	22. X.	34	3,5 ,,						

P	4. VIII.	33	2,9 mg%
	17. X.	33	2,8 ,,
	7. XI.	33	3,2 ,,
	21. XI.	33	3,4 ,,
	23. VIII.	34	3,6 ,,

Sämtliche Phosphatwerte sind normal und ohne faßbare Veränderungen. (Normal sind 3—4 mg% nach *Rona*, Praktikum der physiol. Chemie II.)

Chlor-Ion im Serum.

(Nach *Votoceck*, mod. von *Keller* und *Mai*, Schw. med. Wschr. *1930*, 487.)

K	4. VII.	33	379 mg%			W	27. VI.	33	411 mg%
	17. X.	33	374 ,,				24. X.	33	340 ,,
	7. XI.	33	375 ,,				13. XI.	33	390 ,,
	21. XI.	33	359 ,,				4. XII.	33	372 ,,
	16. III.	34	382 ,,				23. I.	34	390 ,,
							16. III.	34	397 ,,
	10. X.	34	375 ,,						
	22. X.	34	362 ,,				10. X.	34	365 ,,
							17. X.	34	387 ,,

V	27. VI.	33	354 mg%		F	27. VI.	33	354 mg%
	24. X.	33	379 ,,			24. X.	33	357 ,,
	13. XI.	33	393 ,,			13. XI.	33	387 ,,
	4. XII.	33	362 ,,			4. XII.	33	359 ,,
	19. XII.	33	375 ,,			19. XII.	33	353 ,,
	10. X.	34	382 ,,			23. VIII.	34	388 ,,
	17. X.	34	385 ,,					

P	4. VII.	33	360 mg%
	17. X.	33	340 ,,
	7. XI.	33	382 ,,
	21. XI.	33	368 ,,
	20. XII.	33	382 ,,
	23. VIII.	34	366 ,,

Sämtliche Chlorwerte sind normal, mit Ausnahme von W am 27. VI. 1933. Regelmäßige Änderungen sind nicht vorhanden.

(Normalwerte siehe *Veil*, Biochem. Ztschr. *91*, 273.)

Kalzium im Serum.

(Nach *Kramer* und *Tisdall*.)

K	4. VII.	33	11,5 mg%		W	27. VI.	33	11,7 mg%
	17. X.	33	9,2 ,,			24. X.	33	10,3 ,,
	7. XI.	33	11,6 ,,			13. XI.	33	11,3 ,,
	21. XI.	33	11,6 ,,			4. XII.	33	10,9 ,,
	10. X.	34	12,3 ,,			10. X.	34	11,3 ,,
	22. X.	34	12,4 ,,			17. X.	34	12,0 ,,
	6. XI.	34	13,2 ,,			6. XI.	34	12,6 ,,
V	27. VI.	33	12,2 mg%		F	27. VI.	33	11,9 mg%
	24. X.	33	11,0 ,,			24. X.	33	10,5 ,,
	13. XI.	33	11,8 ,,			13. XI.	33	10,9 ,,
	4. XII.	33	11,8 ,,			4. XII.	33	11,7 ,,
	10. X.	34	11,9 ,,			23. VIII.	34	10,7 ,,
	17. X.	34	13,0 ,,					
	6. XI.	34	12,4 ,,					

P	4. VII.	33	10,0 mg%
	17. X.	33	10,4 ,,
	7. XI.	33	10,1 ,,
	21. XI.	33	10,9 ,,
	23. VIII.	34	10,3 ,,

Die Werte vor der Gewöhnung sind mehrheitlich an der obern Grenze der Norm. Bei den länger morphinisierten K, W und V ist das Serumkalzium in der Gewöhnung vermehrt.

Reststickstoff im Serum.

(Nach *Kjeldahl*.)

K	4. VII.	33	33,6 mg%		16. III.	34	30,8 mg%
	17. X.	33	33,6 ,,				
	7. XI.	33	36,4 ,,		10. X.	34	32,2 ,,
	21. XI.	33	50,0 ,,		22. X.	34	26,6 ,,

W	27. VI.	33	33,6	mg%
	13. XI.	33	23,0	,,
	4. XII.	33	21,0	,,
	23. I.	34	43,0	,,
	16. III.	34	25,2	,,
	10. X.	34	30,8	,,
	22. X.	34	28,0	,,
F	27. VI.	33	40,9	mg%
	24. X.	33	32,2	,,
	13. XI.	33	30,0	,,
	19. XII.	33	32,2	,,
	31. VIII.	34	30,8	,,

V	27. VI.	33	46,2	mg%
	24. X.	33	29,4	,,
	13. XI.	33	26,6	,,
	4. XII.	33	25,2	,,
	19. XII.	33	31,7	,,
	10. X.	34	37,3	,,
	22. X.	34	28,0	,,
P	4. VII.	33	32,2	mg%
	17. X.	33	28,0	,,
	7. XI.	33	28,0	,,
	21. XI.	33	28,0	,,
	20. XII.	33	21,0	,,
	27. VIII.	34	23,8	,,

Die Reststickstoffwerte sind vor und in der Gewöhnung durchschnittlich innerhalb der Norm.

Harnstoff im Serum.

(Ureasemethode nach *Marshall.*)

K	4. VII.	33	30	mg%
	7. XI.	33	41	,,
	21. XI.	33	52	,,
	16. III.	34	56	,,
	10. X.	34	38	,,
	22. X.	34	30	,,
V	27. VI.	33	45	mg%
	24. X.	33	27	,,
	13. XI.	33	34	,,
	4. XII.	33	47	,,
	19. XII.	33	45	,,
	10. X.	34	37	,,
	22. X.	34	35	,,

W	27. VI.	33	25	mg%
	24. X.	33	17	,,
	13. XI.	33	27	,,
	4. XII.	33	44	,,
	23. I.	34	43	,,
	10. X.	34	27	,,
	22. X.	34	31	,,
F	27. VI.	33	37	mg%
	24. X.	33	32	,,
	13. XI.	33	37	,,
	19. XII.	33	44	,,
	23. VIII.	34	39	,,

P	4. VII.	33	33	mg%
	17. X.	33	37	,,
	7. XI.	33	34	,,
	19. XII.	33	44	,,
	23. VIII.	34	37	,,

Die Harnstoffwerte sind vor und während der Gewöhnung innerhalb der Norm.

Alkalireserve im Gesamtblut.

(Manometrisch nach *van Slyke*, Abderh. Untersuchungsmethoden IV/4, 1926.)

K	4. VII.	33	66,5	Vol%
	17. X.	33	81	,,
	21. XI.	33	71	,,
	10. X.	34	73	,,
	22. X.	34	78	,,
	6. XI.	34	75	,,

W	27. VI.	33	68	Vol%
	24. X.	33	63	,,
	13. XI.	33	70	,,
	4. XII.	33	70	,,
	10. X.	34	74	,,
	22. X.	34	79	,,
	6. XI.	34	73	,,

V	27. VI.	33	75	Vol%
	24. X.	33	76	,,
	13. XI.	33	78	,,
	4. XII.	33	74	,,
	10. X.	34	76	,,
	22. X.	34	75	,,
	6. XI.	34	73	,,

F	27. VI.	33	83	Vol%
	24. X.	33	83	,,
	13. XI.	33	78	,,
	4. XII.	33	77	,,
	31. VIII.	34	75	,,

P	4. VII.	33	66	Vol%
	17. X.	33	71	,,
	21. XI.	33	73	,,
	25. VIII.	34	79	,,
	31. VIII.	34	74	,,

Die Alkalireserve bleibt vor und während der Gewöhnung durchschnittlich innerhalb der Norm. (50—80 Vol %.)

Serum-Viskosität.

(Nach *Heß*. Aqua dest. = 1.)

K	4. VII.	33	1,8
	17. X.	33	2,0
	7. XI.	33	2,0
	21. XI.	33	1,95
	10. X.	34	2,0
	7. XI.	34	1,95

W	27. VI.	33	1,75
	24. X.	33	2,05
	13. XII.	33	1,9
	4. XII.	33	2,0
	10. X.	34	1,9
	7. XI.	34	1,95

V	27. VI.	33	1,8
	24. X.	33	1,8
	13. XI.	33	1,9
	4. XII.	33	1,9
	10. X.	34	1,95
	7. XI.	34	1,8

F	27. VI.	33	2,0
	24. X.	33	1,8
	13. XI.	33	1,85
	4. XII.	33	1,85
	24. VIII.	34	1,75

P	17. X.	33	1,95
	7. XI.	33	1,95
	24. VIII.	34	1,95

Die Viskosität des Serums bleibt in der Gewöhnung unverändert.

Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten.

(Nach *Westergreen*.)

				Nach 1	2	24 Stunden	
K	4. VII.	33	5	15	74		
	21. XI.	33	5	15	76		
	16. III.	34	3	9	—		
	10. X.	34	7	22	88		
	22. X.	34	11	32	97	Endogene	
	6. XI.	34	12	30	97	Verstimmung	
W	27. VI.	33	1	2	46		
	24. X.	33	3	7	53		
	13. XI.	33	10	36	88		
	4. XII.	33	37	79	107	Malaria	
	23. I.	34	56	87	112		
	16. III.	34	26	54	94		

P	4. VII.	33	13	35	90	
	17. X.	33	10	30	82	
	7. XI.	33	24	47	98	Menses
	21. XI.	33	12	41	93	
	20. IV.	34	10	30	80	
	23. VIII.	34	11	30	76	
	21. V.	34	9	27	83	
	29. V.	34	6	29	77	
	10. X.	34	16	41	87	Rhinitis
	22. X.	34	9	51	92	
	6. XI.	34	29	53	88	Endogene Verstimmung

V	27. VI.	33	2	4	47
	24. X.	33	2	5	24
	13. XI.	33	3	6	70
	4. XII.	33	2	4	45
	25. IV.	34	1	3	43
	10. X.	34	3	11	64
	22. X.	34	4	12	68
	6. XI.	34	3	8	64

F	27. VI.	33	6	23	85
	13. XI.	33	6	18	81
	4. XII.	33	6	20	68
	20. IV.	34	5	16	68
	29. V.	34	6	19	66
	23. VIII.	34	10	28	76
	31. VIII.	34	8	22	82

Die Senkungsreaktion zeigt keine Beschleunigung in der Gewöhnung, die eindeutig auf die Morphinisierung zurückzuführen wäre.

Blutdruck.

(Nach *Riva-Rocci.*)

K	3. VII.	33	120/95 mm Hg
	13. XII.	33	110/70 ,,
	14. III.	34	125/90 ,,
	17. X.	34	110/70 ,,
	1. XI.	34	105/60 ,,

W	3. VII.	33	125/70 mm Hg
	13. XII.	33	130/60 ,,
	14. III.	34	130/65 ,,
	17. X.	34	120/65 ,,
	1. XI.	34	140/70 ,,

V	3. VII.	33	135/70 mm Hg
	13. XII.	33	120/50 ,,
	14. III.	34	140/55 ,,
	17. X.	34	130/70 ,,
	1. XI.	34	125/75 ,,

F	3. VII.	33	135/90 mm Hg
	13. XII.	33	110/65 ,,
	14. III.	34	120/80 ,,
	1. IX.	34	110/80 ,,
	8. IX.	34	125/55 ,,

P	21. VII.	33	120/80 mm Hg
	13. XII.	33	150/85 ,,
	14. III.	34	120/80 ,,
	1. IX.	34	100/55 ,,
	8. IX.	34	110/70 ,,

Der Blutdruck von K und P ist in der Gewöhnung wenig erniedrigt, unter Umständen infolge größerer Ruhe.

Herzfunktion.

W 10 tiefe Kniebeugen:	3. VII. 33	13. XII. 33	14. III. 34	Gewöhnung 17. X. 34
Pulsfrequenz vorher	84	84	88	66
,, unmittelbar nachher	98	104	108	96
,, nach 1 Min.	84	96	96	60
,, ,, 2 ,,	84	76	92	62
,, ,, 3 ,,	—	80	96	60
,, ,, 4 ,,	—	80	84	62
,, ,, 6 ,,	—	80	90	—

V 10 tiefe Kniebeugen:	3. VII. 33	13. XII. 33	14. III. 34	Gewöhnung 17. X. 34
Pulsfrequenz vorher	80	76	84	76
,, unmittelbar nachher	84	96	88	100
,, nach 1 Min.	66	84	80	72
,, ,, 2 ,,	68	—	76	80
,, ,, 3 ,,	70	84	76	80
,, ,, 4 ,,	68	—	—	76
,, ,, 5 ,,	—	80	72	—
,, ,, 6 ,,	—	84	—	—
,, ,, 7 ,,	68	—	—	—

F	10 tiefe Kniebeugen:	3. VII. 33	13. XII. 33	14. III. 34	Gewöhnung 1. IX. 34
	Pulsfrequenz vorher	88	72	80	84
	,, unmittelbar nachher	116	100	106	100
	,, nach 1 Min.	94	76	88	88
	,, ,, 2 ,,	94	76	84	84
	,, ,, 3 ,,	84	72	88	88
	,, ,, 4 ,,	86	80	88	88
	,, ,, 5 ,,	—	76	84	88
	,, ,, 6 ,,	—	76	84	—

P	Treppensteigen:	3. VII. 33	13. XII. 33	14. III. 34	Gewöhnung 1. IX. 34
	Pulsfrequenz vorher	80	72	84	64
	,, unmittelbar nachher	102	116	112	84
	,, nach 1 Min.	80	82	88	70
	,, ,, 2 ,,	90	80	84	64
	,, ,, 3 ,,	90	80	88	62
	,, ,, 4 ,,	86	76	84	64

K konnte wegen seines schizophrenen Negativismus nicht untersucht werden.

In der Gewöhnung läßt sich keine Verschlechterung der Herzfunktion nachweisen.

Spezifisch dynamische Wirkung von Eiweiß.

F	Grundumsatz (Normalwerte nach *Benedict*)	3. XI. 33	12. IX. 34
	,, nüchtern	+16%	+ 9%
	,, 2 Stunden nach 300 g Rindfleisch, 20 g Brot, 2 Tassen Tee	+34%	+23%
	3 Stunden nach Mahlzeit	+46%	+23%
	,, 4 ,, ,, ,,	+48%	+18%
	,, 5 ,, ,, ,,	+30%	+18%
	,, 6 ,, ,, ,,	+18%	—
		Maximale Steigerung +32%	Maximale Steigerung +14%

P	Grundumsatz nüchtern	13. XI. 33	27. VIII 34
	,, 2 Stunden nach Mahlzeit	— 4%	+13%
	,, 3 ,, ,, ,,	+15%	+18%
	,, 4 ,, ,, ,,	+26%	+29%
	,, 5 ,, ,, ,,	+39%	+29%
	,, 6 ,, ,, ,,	—	+24%
		+26%	—
		Maximale Steigerung +43%	Maximale Steigerung +16%

Bei beiden Patienten ist die spezifisch dynamische Eiweißwirkung in der Gewöhnung um mehr als die Hälfte geringer als vorher. — In beiden Fällen machten sich gegen Ende der zweiten Versuchsreihe Abstinenzsymptome bemerkbar. (Unruhe, Schweiße, Übelkeit.)

Wasserversuche.

(Morgens nüchtern 1,5 l Tee.)

			Vor der Gewöhnung.	In der Gewöhnung.	
			23. X. 33	24. X. 34	7. XI. 34
K	Urinmenge: nach 2½ Stunden		1225 g	1180 g	960 g
	,, 11 ,,		2040 g	1830 g	1515 g
	Spezifisches Gewicht:	minimal	1000	1002	1002
		maximal	1025	1019	1018
			25. X. 33	24. X. 34	7. XI. 34
W	Urinmenge: nach 2½ Stunden		1685 g	870 g	380 g
	,, 11 ,,		2440 g	1680 g	1130 g
	Spezifisches Gewicht:	minimal	1000	1002	1005
		maximal	1021	1019	1023
			25. X. 33	24. X. 34	7. XI. 34
V	Urinmenge: nach 2½ Stunden		1830 g	960 g	1040 g
	,, 11 ,,		2896 g	1830 g	2050 g
	Spezifisches Gewicht:	minimal	1000	1003	1003
		maximal	1021	1018	1018
			23. X. 33	25. X. 34	8. IX. 34
F	Urinmenge: nach 2½ Stunden		1670 g	1755 g	1055 g
	,, 11 ,,		2145 g	2317 g	1720 g
	Spezifisches Gewicht:	minimal	1000	1003	1003
		maximal	1022	1022	1025
			23. X. 33	6. IX. 34	9. IX. 34
P	Urinmenge: nach 2½ Stunden		1160 g	673 g	750 g
	,, 11 ,,		1556 g	833 g	1100 g
	Spezifisches Gewicht:	minimal	1000	1002	1002
		maximal	1028	1017	1026

Vor der Gewöhnung ist die Urinausscheidung bei P an der untern Grenze der Norm, bei den übrigen normal. — Das Konzentrations- und das Verdünnungsvermögen ist durchwegs genügend.

In der Gewöhnung Abnahme der Urinausscheidung und Verminderung von Konzentrations- und Dilutionsvermögen (Ausnahme bei F.)

Azetonkörper im Gesamtblut.

(Nach *Engfeldt*, Diss. Stockholm 1920.)

In der Gewöhnung:		Azeton + Azetessigsäure	beta-Oxybuttersäure
K	6. XI. 34	2,4 mg%	3,0 mg%
W	6. XI. 34	2,6 ,,	3,8 ,,
V	6. XI. 34	2,4 ,,	4,2 ,,
F	31. VIII. 34	2,2 ,,	2,9 ,,
P	31. VIII. 34	2,0 ,,	3,3 ,,

Unter Berücksichtigung der Normalwerte von *Engfeldt* sind in der Gewöhnung Azeton-Azetessigsäure wie auch die beta-Oxybuttersäure im Blut vermehrt. Die *Engfeldt*'schen Durchschnittswerte sind 0,15 bzw. 1,2 mg%.

Glykogen im Gesamtblut.

(Die im Parnas'schen Institut als Mikromethode für Muskelglykogen-Bestimmung modifizierte *Pflüger*'sche Methode (siehe Biochem. Ztschr. *116*, 75, 1921) ist im Isolierungsverfahren auf Blut angewendet. — Publikation aus dem Basler pharmakologischen Institut in Vorbereitung (*Staub* und *Golandas*). [1])

K	4. VI.	34	8,6 mg%	W	4. VI.	34	8,8 mg%
	22. X.	34	9,0 „		22. X.	34	11,6 „
	6. XI.	34	11,5 „		6. XI.	34	10,2 „
V	4. VI.	34	6,7 mg%	F	6. VI.	34	9,2 mg%
	22. X.	34	8,2 „		31. VIII.	34	10,8 „
	6. XI.	34	7,9 „				

P	6. VI.	34	12,0 mg%
	31. VIII.	34	9,9 „

Die Glykogenwerte sind vor der Gewöhnung im Bereich der Norm, während derselben erhöht. — Bei P umgekehrtes Verhalten.

Galaktosebelastung.

(Nach *Bauer*. Ausscheidung von mehr als 3 g Galaktose in dem in zwei Sechs-Stundenportionen gesammelten Urin pathologisch.)

Von sämtlichen Patienten wurde vor und während der Mo-Gewöhnung weniger als 1 g Galaktose im Urin ausgeschieden.

Bromsulphaleinbelastung.

(Nach *Rosenthal*, J. of Americ. Med. Assoc. *84*, 1112, 1925. Normal: nach 5 Min. 20—50% Farbintensität im Serum, bezogen auf eine = 100% gesetzte Lösung von 4 mg Bromsulphalein in 100 ccm alkal. Wasser; nach 30 Minuten 0%.)

W	23. I. 34.			V	19. XII. 33.		
	Nach 5 Min.		10—20%		Nach 5 Min.		10%
	„ 30 „		0		„ 30 „		0
	6. XI. 34.				6. XI. 34.		
	Nach 5 Min.	unter	10%		Nach 15 Min.		Spur
	„ 30 „		0		„ 30 „		0
F	19. XII. 33.			P	20. XII. 33.		
	Nach 5 Min.		15%		Nach 5 Min.		25%
	„ 30 „		0		„ 30 „		0
	1. IX. 34.				1. IX. 34.		
	Nach 5 Min.	unter	10%		Nach 5 Min.		20%
	„ 30 „		0		„ 30 „		0

K (Vor Mo-Medikation nicht ausgeführt.)
6. XI. 34.
Nach 5 Min. unter 10%
„ 30 „ 0

[1]) Herrn Dr. med. *G. Golandas* sei hier bestens für die Durchführung der Glykogenbestimmungen gedankt.

Das Bromsulphalein verschwindet bei sämtlichen Patienten innerhalb der für normale Leberfunktion angegebenen Zeit aus der Blutbahn; in den meisten Fällen rascher, als von *Rosenthal* angegeben wird.

Takatasche Kolloidreaktion. (Serum.)

(Nach *Staub-Jezler*, Schw. med. Wschr. *60*, 52, 1930, und Z. klin. Med. *114*, 739, 1930.)

Sie fällt bei sämtlichen Patienten vor und während der Gewöhnung negativ aus.

Die qualitative Untersuchung des

Serum-Bilirubins nach *van den Bergh*

ergibt vor und während der Gewöhnung keine Abweichung der Norm.

Glykämieverhalten nach Glukosebelastung.

(Nach *Staub*, Z. klin. Med. *91*, 1921; dort Angabe der Normalwerte. Morgens nüchtern 20 g Glukose in 100 g Wasser.)

Zuckerbestimmungen vorwiegend nach *Hagedorn-Jensen*, zum Teil nach *Bang*.

		3. VIII. 33	19. III. 34	18. X. 34	12. XI. 34
V	Nüchtern	81 mg%	89 mg%	83 mg%	86 mg%
	Nach 10 Min.	79 ,,	105 ,,	90 ,,	104 ,,
	,, 20 ,,	97 ,,	135 ,,	96 ,,	99 ,,
	,, 30 ,,	102 ,,	141 ,,	119 ,,	108 ,,
	,, 45 ,,	88 ,,	105 ,,	120 ,,	108 ,,
	,, 60 ,,	83 ,,	89 ,,	105 ,,	103 ,,
	,, 75 ,,	88 ,,	96 ,,	92 ,,	99 ,,
	,, 90 ,,	83 ,,	94 ,,	74 ,,	90 ,,
	,, 120 ,,	83 ,,	107 ,,	67 ,,	90 ,,
	,, 150 ,,	83 ,,	94 ,,	60 ,,	90 ,,

		30. VIII. 33	21. III. 34	8. XI. 34	12. X. 34
W	Nüchtern	94 mg%	84 mg%	84 mg%	75 mg%
	Nach 10 Min.	105 ,,	103 ,,	101 ,,	93 ,,
	,, 20 ,,	132 ,,	104 ,,	103 ,,	103 ,,
	,, 30 ,,	150 ,,	104 ,,	99 ,,	126 ,,
	,, 45 ,,	121 ,,	114 ,,	108 ,,	118 ,,
	,, 60 ,,	114 ,,	87 ,,	108 ,,	81 ,,
	,, 75 ,,	105 ,,	86 ,,	101 ,,	70 ,,
	,, 90 ,,	98 ,,	78 ,,	114 ,,	69 ,,
	,, 120 ,,	94 ,,	86 ,,	114 ,,	69 ,,
	,, 150 ,,	98 ,,	86 ,,	94 ,,	67 ,,
	,, 180 ,,	89 ,,	93 ,,	—	—

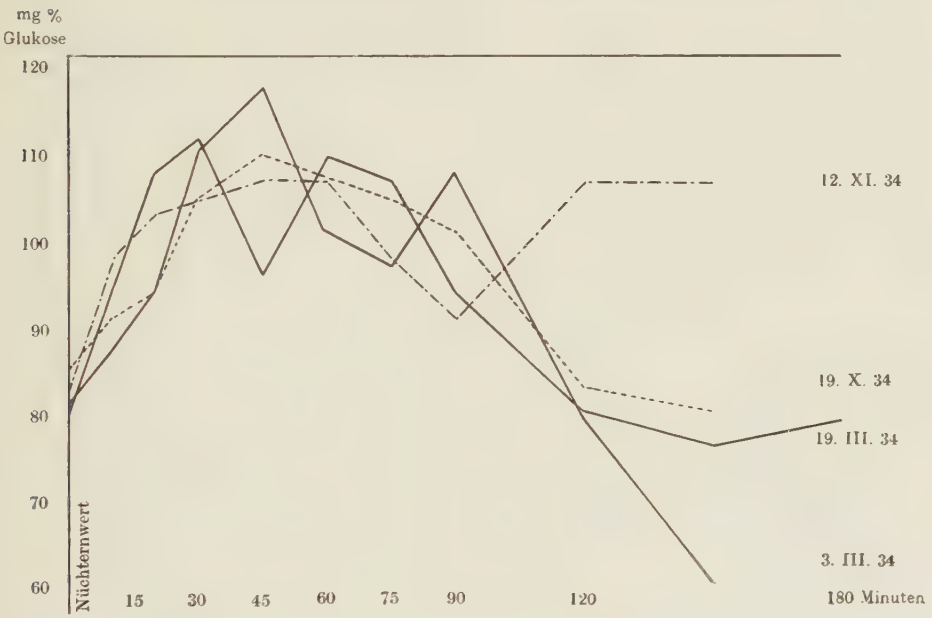
		3. VII. 33	21. III. 34	22. VIII. 34	4. IX. 34	7. IX. 34
F	Nüchtern	93 mg%	81 mg%	81 mg%	89 mg%	89 mg%
	Nach 10 Min.	105 ,,	128 ,,	106 ,,	106 ,,	81 ,,
	,, 20 ,,	141 ,,	136 ,,	107 ,,	113 ,,	92 ,,
	,, 30 ,,	144 ,,	121 ,,	107 ,,	110 ,,	100 ,,
	,, 45 ,,	123 ,,	87 ,,	92 ,,	132 ,,	103 ,,
	,, 60 ,,	105 ,,	91 ,,	97 Erbrechen	124 ,,	91 ,,
	,, 75 ,,	79 ,,	87 ,,	103 ,,	140 ,,	114 ,,
	,, 90 ,,	75 ,,	82 ,,	90 ,,	149 ,,	141 ,,
	,, 120 ,,	75 ,,	89 ,,	83 Nach 135′	97 ,,	109 ,,
	,, 150 ,,	68 ,,	88 ,,	84 0,06 Mo	99 ,,	79 ,,

		XII. 33	23. III. 34	22. VIII. 34	4. IX. 34
P	Nüchtern	89 mg%	76 mg%	79 mg%	73 mg%
	Nach 10 Min.	93 ,,	80 ,,	86 ,,	83 ,,
	,, 20 ,,	100 ,,	85 ,,	108 ,,	92 ,,
	,, 30 ,,	128 ,,	97 ,,	111 ,,	97 ,,
	,, 45 ,,	133 ,,	102 ,,	111 ,,	115 ,,
	,, 60 ,,	137 ,,	117 ,,	109 ,,	128 ,,
	,, 75 ,,	133 ,,	105 ,,	109 ,,	155 ,,
	,, 90 ,,	133 ,,	91 ,,	113 ,,	155 ,,
	,, 120 ,,	105 ,,	70 ,,	133 Nach 135′	126 ,,
	,, 150 ,,	— ,,	70 ,,	97 0,04 Mo	90 ,,

K siehe Tabelle III.

Tabelle III.

(Auf den Tabellen III—VI entsprechen die ausgezogenen Kurven den Glykaemiewerten vor der Morphinisierung, die punktierten denjenigen während der Morphinisierung.)



Patient K. Glykaemie nach 20 g Glukose peroral.

Die Nüchternwerte weichen in der Gewöhnung nicht von normalen Durchschnittswerten ab.

Die Blutzuckeränderungen nach Glukosezufuhr sind bei K, V und W in der Gewöhnung gleich wie vorher. — Bei F erreicht der Blutzucker in der Gewöhnung zweimal den höchsten Wert später als vorher; bei P zeigt sich dieselbe Erscheinung einmal. Da bei denselben Patienten während des Morphinismus auch normale Blutzuckerkurven gewonnen wurden, darf diese Verzögerung im Verlauf der Hyperglykämie als Folge von Resorptionsbehinderung angesehen werden. (Vgl. *Holm* 50.)

Glykämiewerte nach Adrenalin.

K Jeweils 0,5 mg Adrenalin subkutan.

	3. XI. 33	12. XII. 33	6. II. 34	26. X. 34	5. XI. 34	15. XI. 34
Nüchtern	81 mg%	68 mg%	86 mg%	87 mg%	81 mg%	84 mg%
Nach 15 Min.	103 „	83 „	130 „	102 „	114 „	100 „
„ 30 „	113 „	95 „	144 „	97 „	123 „	121 „
„ 45 „	103 „	105 „	141 „	89 „	133 „	117 „
„ 60 „	103 „	114 „	149 „	94 „	115 „	113 „
„ 90 „	99 „	97 „	124 „	93 „	112 „	90 „
„ 120 „	90 „	77 „	107 „	99 „	102 „	78 „
„ 150 „	81 „	68 „	87 „	93 „	91 „	84 „
„ 180 „	—	—	—	95 „	91 „	72 „
„ 210 „	—	—	—	95 „	82 „	70 „

V Jeweils 0,8 mg Adrenalin subkutan.

	1. XII. 33	7. II. 34	14. XI. 34	15. XI. 34
Nüchtern	77 mg%	95 mg%	81 mg%	76 mg%
Nach 15 Min.	88 „	100 „	99 „	82 „
„ 30 „	109 „	125 „	108 „	108 „
„ 45 „	121 „	144 „	120 „	112 „
„ 60 „	—	148 „	120 „	127 „
„ 90 „	119 „	146 „	129 „	117 „
„ 120 „	134 „	115 „	117 „	112 „
„ 150 „	93 „	95 „	103 „	102 „
„ 180 „	78 „	75 „	94 „	90 „
„ 210 „	—	—	81 „	79 „

P Jeweils 0,5 mg Adrenalin subkutan.

	7. XII. 33	31. I. 34	6. IX. 34
Nüchtern	84 mg%	103 mg%	61 mg%
Nach 15 Min.	103 „	108 „	77 „
„ 30 „	114 „	116 „	86 „
„ 45 „	118 „	128 „	113 „
„ 60 „	137 „	145 „	90 „
„ 90 „	140 „	145 „	89 „
„ 120 „	125 „	123 „	95 „
„ 150 „	104 „	111 „	77 „
„ 180 „	—	106 „	80 „
„ 210 „	—	93 „	52 „

W Siehe Tabelle IV.

F Siehe Tabelle V.

Die Nüchternwerte weichen in der Gewöhnung nicht von normalen Durchschnittswerten ab.

Der Blutzucker von W steigt in der Gewöhnung eindeutig weniger hoch an als vorher. Für P und V läßt sich ähnliches sagen, wenn auch diese letzten Untersuchungsergebnisse vorsichtiger beurteilt werden müssen, teils wegen der Einzahl der Gewöhnungskurve (P), teils wegen der Unvollständigkeit der einen Vergleichskurve (V).

Bei K und F liegt keine Änderung vor. Die Schwankungen bei F sind psychisch bedingt.

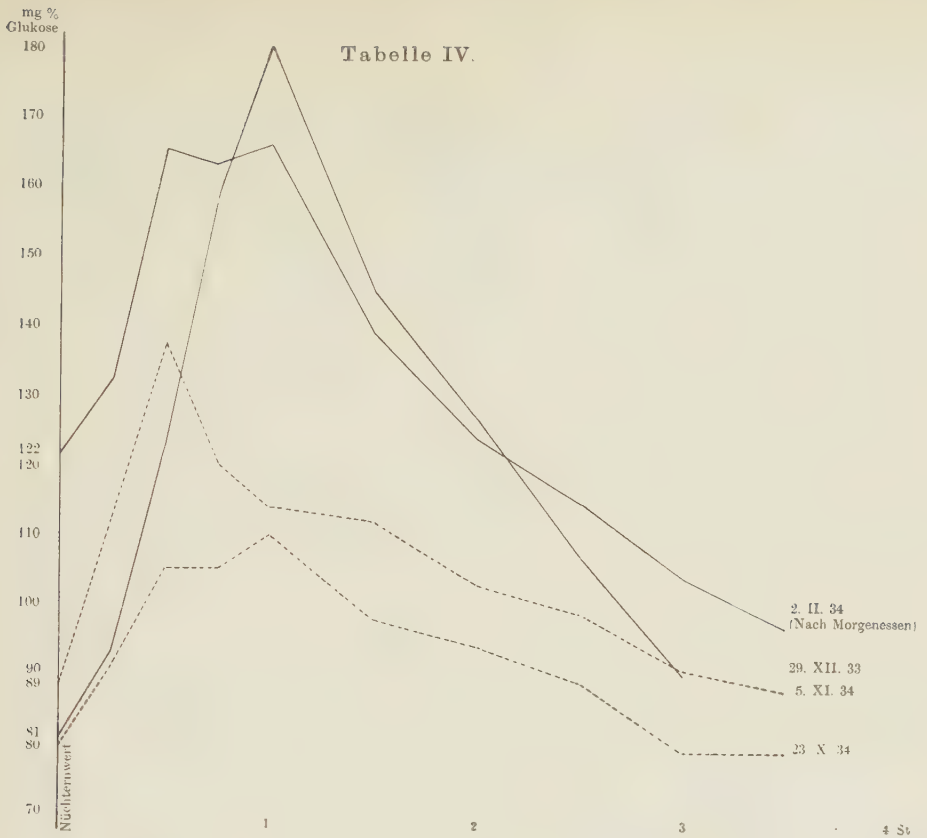


Tabelle IV.

Patient W. Glykaemie nach 0,6 cm³ Adrenalin 1 ‰ subkutan.

Glykämieverlauf nach Insulinzufuhr.

V Jeweils 14 E Insulin = 0,17 E/kg.

	2. II. 34	15. V. 34	11. X. 34	30. X. 34	16. XI. 34
Nüchtern	84 mg%	84 mg%	83 mg%	76 mg%	87 mg%
Nach ½ St.	84 ,,	80 ,,	61 ,,	73 ,,	82 ,,
,, 1 ,,	77 ,,	81 ,,	63 ,,	60 ,,	67 ,,
,, 2 ,,	68 ,,	83 ,,	59 ,,	78 ,,	64 ,,
,, 3 ,,	68 ,,	91 ,,	54 ,,	94 ,,	71 ,,
,, 4½ ,,	74 ,,	89 ,,	52 ,,	—	—
,, 5 ,,	—	—	—	108 ,,	91 ,,
,, 6 ,,	79 ,,	80 ,,	—	—	—

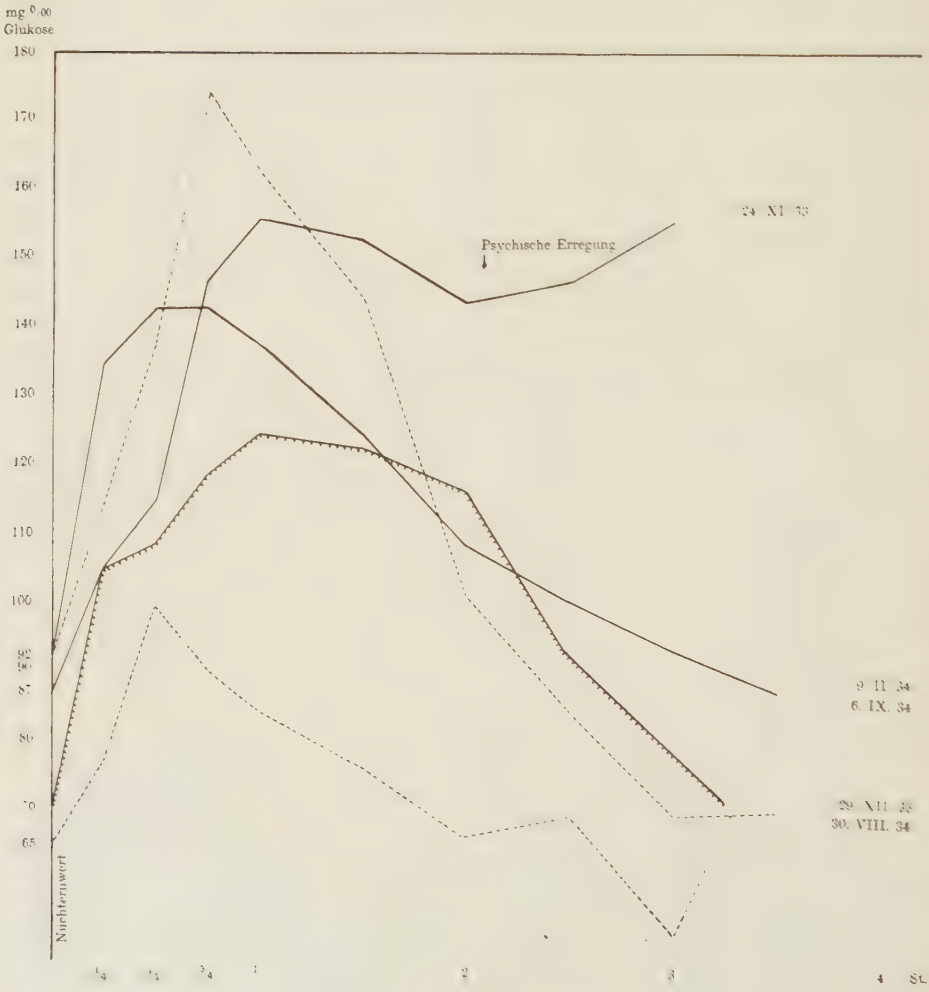
W Jeweils 12 E Insulin = 0,19 E/kg.

	7. II. 33	15. V. 34	11. X. 34	30. X. 34	9. XI. 34
Nüchtern	67 mg%	82 mg%	86 mg%	73 mg%	98 mg%
Nach ½ St.	56 ,,	73 ,,	92 ,,	75 ,,	44 ,,
,, 1 ,,	56 ,,	82 ,,	65 ,,	68 ,,	69 ,,
,, 2 ,,	63 ,,	85 ,,	59 ,,	86 ,,	52 ,,
,, 3 ,,	63 ,,	89 ,,	33 ,,	73 ,,	—
,, 3½ ,,	—	—	—	—	56 ,,
,, 4½ ,,	63 ,,	87 ,,	65 ,,	—	56 ,,
,, 5 ,,	—	—	—	89 ,,	53 ,,
,, 5½ ,,	63 ,,	—	—	—	—
,, 6 ,,	—	89 ,,	—	—	—

F Jeweils 12 E Insulin = 0,22 E/kg

	8. II. 34	16. V. 34	28. VIII. 34	5. IX. 34
Nüchtern	95 mg%	84 mg%	76 mg%	93 mg%
Nach ½ St.	84 ,,	67 ,,	49 ,,	80 ,,
,, 1 ,,	84 ,,	65 ,,	62 ,,	67 ,,
,, 2 ,,	100 ,,	77 ,,	60 ,,	69 ,,
,, 3 ,,	93 ,,	77 ,,	60 ,,	98 ,,
,, 4½ ,,	90 ,,	87 ,,	71 ,,	61 ,,
,, 5¼ ,,	—	—	53 ,,	—
,, 6 ,,	86 ,,	77 ,,	—	—

Tabelle V.



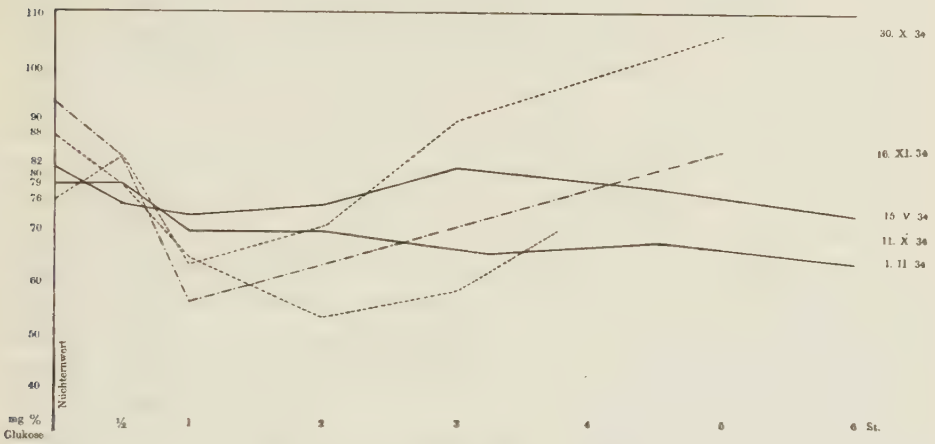
Patient F. Glykaemie nach 0,5 cm³ Adrenalin 1 ‰ subkutan.

P Jeweils 10 E Insulin = 0,2 E/kg.

	14. V. 34	8. VI. 34	29. VIII. 34	5. IX. 34
Nüchtern	83 mg%	90 mg%	87 mg%	78 mg%
Nach ½ St.	75 ,,	68 ,,	66 ,,	73 ,,
,, 1 ,,	71 ,,	51 ,,	48 ,,	62 ,,
,, 2 ,,	77 ,,	60 ,,	40 ,,	53 ,,
,, 3 ,,	89 ,,	48 ,,	43 ,,	45 ,,
,, 4 ,,	—	48 ,,	—	—
,, 4½ ,,	109 ,,	—	41 ,,	68 ,,
,, 5½ ,,	—	37 ,,	39 ,,	—
,, 6 ,,	109 ,,	—	—	—

K Siehe Tabelle VI.

Tabelle VI.



Patient K. Glykaemie nach 14 E Insulin.

Die Nüchternwerte liegen innerhalb der Norm.

In der Gewöhnung ist bei K und V der Abfall der Blutzuckerwerte im Verhältnis zu den Nüchternwerten deutlich stärker als vorher. — Ähnlich, doch nicht so eindeutig sind die Befunde bei W und F, während sich bei P die beiden Kurven aus der Gewöhnung kaum von der Vergleichskurve unterscheiden.

Morphologisches Blutbild.

In der Gewöhnung nehmen bei K die Erythrozyten wenig ab bei unveränderter Hämoglobinzahl. V zeigt das umgekehrte Verhalten: konstante Erythrozytenzahlen bei Verminderung des Hämoglobins. Bei W, F und P sind Hämoglobin und Erythrozyten in der Gewöhnung wenig vermindert.

Das weiße Blutbild zeigt bei allen Patienten keine besondern Veränderungen.

E. Bemerkungen zu den Versuchsergebnissen.

Die täglichen Mo-Dosen kommen nur beim Patienten K Mengen nahe, die bei schwerem Morphinismus üblich sind. Bei den übrigen Patienten mußten sie aus Rücksicht auf das Wohlbefinden niedriger gehalten werden,

sind aber hoch im Vergleich zu therapeutischen Dosen. *Schoen* (107) sah beim Menschen schon nach Tagesdosen von 0,01 g Mo im Verlauf weniger Tage deutliche Grundumsatzveränderungen, so daß, besonders auch im Hinblick auf die Gewichtsverluste von V, F und P, die während der vorliegenden Untersuchungen verabfolgten Mo-Dosen grundsätzlich als ausreichend zur Erzeugung von Stoffwechselveränderungen angesehen werden dürfen.

Sowohl nach zwei- wie nach viermonatlicher Morphinisierung sind die gemessenen körperlichen Veränderungen auffallend gering. Alle Versuchsresultate weisen auf die große individuelle, zum Teil auch psychisch bedingte Verschiedenheit der Reaktion auf Mo hin. Sie zeigt sich deutlich in den Gewichts- und Blutzuckerbelastungskurven (Tabellen I, II, V) und veranlaßte die vorsichtige Beurteilung der Untersuchungsergebnisse.

Im großen und ganzen entsprechen die hier mitgeteilten Befunde denjenigen von *Light* und *Torrance* (73).

Der stärkere Blutzuckerabfall in der Gewöhnung nach Insulin bei K und V, zum Teil auch bei W und F, die geringere Hyperglykämie nach Adrenalin bei W und zum Teil bei P und V in Verbindung mit den mehrheitlich erhöhten Blutglykogenwerten weisen auf eine Glykogenabnahme oder verminderte Glykogenfixation in der Leber hin. — Nach der Angabe von *H. E. Hering* (142) über die unverminderte Erregbarkeit der vasosensiblen Zonen beim morphinisierten Hund ist die Annahme einer relativen Tonusveränderung des Sympathikus als Ursache der geringeren Adrenalinhyperglykämie in der Gewöhnung wenig wahrscheinlich.

Die starke Verminderung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung läßt sich im Sinn einer allgemeinen Hemmung lebenswichtiger zellulärer Assimilationsvorgänge deuten; die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist ja nicht nur an der isolierten Leber, sondern auch an isolierten Muskeln und Nieren beobachtet worden. Der Einwand von *Völker* (143), eine Verminderung spezifisch-dynamischer Wirkungen werde bei Mo-Versuchen in der Regel durch Pylorusverschluß vorgetäuscht, gilt für die vorliegenden Untersuchungen wohl nicht, da erstens die Bestimmungen des Gaswechsels frühestens fünf Stunden nach der letzten Mo-Injektion begonnen wurden, und zweitens das Absinken der Umsatzwerte nach einem deutlichen Maximum nicht für Resorptionsverzögerung spricht.

Die bisher aufgezählten Abweichungen des Stoffwechsels gegenüber der Norm können auf eine Funktionsstörung der Leber, im speziellen auf Glykogenmangel, zurückgeführt werden. Man ist zur Annahme berechtigt, daß bei beginnender Leberschädigung zuerst eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel nachweisbar wird. (Vgl. *Staub*, D. Arch. f. Chir. *173*, 632, 1933 [im Referat *Henschen*].) Es finden sich demnach hier Ausfallserscheinungen, welche die empfindlichste Leberfunktion treffen.

Die Annahme einer Leberfunktionsstörung erhielte eine wichtige Stütze durch den Nachweis einer Vermehrung der Azetonkörper im Blut. Leider fehlen in der vorliegenden Arbeit aus technischen Gründen physiologische Vergleichswerte. Diejenigen aus der Gewöhnung sind zwar beträchtlich höher als die *Engfeldt*'schen Normalwerte, weichen jedoch nicht von den in der Basler medizinischen Klinik bei Gesunden erhobenen Befunden ab. (Vgl. hierzu auch die Resultate von *Bokelmann*, *Bock* und *Rother*, Z. Geburtsh. 89.)

Das normale Verhalten des Bilirubins, der Galaktose- und Bromsulphaleinbelastung, sowie der Takata-Reaktion lassen eine schwere Leberschädigung ausschließen. (Über die Bedeutung dieser Funktionsproben siehe *Staub*, Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr. 50/51.)

Die Verlangsamung der Wasserausscheidung im akuten Wasserversuch entspricht den Angaben von *Adler* (1). Sie kann als regelmäßige Mo-Wirkung angesehen werden.

In Übereinstimmung mit *Zahler* (135) fand sich bei den Patienten nach viermonatlichem Mo-Gebrauch eine Vermehrung des Serum-Kalziums. *Light* und *Torrance* (73) sahen diese Zunahme nicht.

Der Gehalt des Serums an anorganischem Phosphor änderte sich nicht, während *Light* und *Torrance* (73) den Blutphosphatgehalt in der Gewöhnung vermindert fanden.

Zu den Befunden über den Chlor-Gehalt des Serums finden sich bei *Light* und *Torrance* (73) und bei *Schoen* (106) vergleichbare Resultate. Die ersten vermissen in der Gewöhnung ebenfalls Abweichungen von den physiologischen Werten; der zweite vermochte im menschlichen Plasma nach einmaligen Mo-Gaben keine wesentlichen Schwankungen des Cl-Gehalts festzustellen.

F. Zusammenfassung.

1. Bei fünf Personen wurden die unten aufgezählten Stoffwechseluntersuchungen während der Gewöhnung an Morphin durchgeführt, nachdem in einer Vorperiode die Werte ohne Mo-Zufuhr bestimmt worden waren.
2. Als mehrheitlich verändert erwiesen sich in der Gewöhnung:
   a) Die Blutzuckerschwankungen nach Insulin: mit einer Ausnahme ausgesprochenere Senkung als vorher.
   b) Die Adrenalinhyperglykämie: in einem Fall deutliche Verminderung der Hyperglykämie; gleiches Verhalten in zwei vorsichtiger zu bewertenden Fällen; keine Änderung in zwei Fällen.
   c) Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung: starke Herabsetzung bei zwei Patienten.

d) Das Blutglykogen: Vermehrung bei vier, Abnahme bei einem Patienten.

e) Das Serum-Kalzium: Vermehrung nach vier Monaten Mo. (Unverändert nach 72 Tagen.)

f) Die renale Wasserausscheidung: Verlangsamung der Wasserausscheidung bei vier von fünf Patienten; in allen Fällen Abnahme des Dilutions-, in zwei Fällen des Konzentrationsvermögens.

g) Erythrozytenzahl und die Hämoglobinwerte zeigen Tendenz zur Abnahme.

h) Das Körpergewicht: Abnahme in drei Fällen um 9, 4 und 5,5 kg; Konstanz in zwei Fällen. (Nach 27,83 und 14,78 g Mo während vier Monaten.)

3. Bei sämtlichen Patienten blieben unverändert:

a) Pulsfrequenz;
b) Temperatur;
c) Chlorgehalt des Serums;
d) Reststickstoff im Serum;
e) Harnstoff im Serum;
f) anorganischer Phosphor im Serum;
g) Serumviskosität;
h) qualitatives Verhalten des Serumbilirubins;
i) Takata-Reaktion im Serum;
k) Alkalireserve im Plasma;
l) Galaktosebelastung;
m) Bromsulphaleinbelastung;
n) weißes Blutbild;
o) Nüchternblutzucker;
p) Herzfunktion.

4. Nicht einheitlich verändert waren:

a) Senkungsreaktion der Erythrozyten: geringe Beschleunigung bei drei, keine Änderung bei zwei Patienten.

b) Glykämie nach peroraler Glukosebelastung: verzögerter Anstieg der hyperglykämischen Kurve bei drei, keine Veränderung bei zwei Patienten.

c) Blutdruck: geringe Senkung bei zwei, keine Veränderung bei drei Patienten.

5. Azetonkörper im Gesamtblut: nach eigenen Vergleichswerten unverändert, im Verhältnis zu den *Engfeldt*'schen Angaben vermehrt.

Autorenverzeichnis.

1. *Adler, Alexandra.* Klin. Wschr. 1930. II. 2011.
2. *Dieselbe.* Jb. Psychiatr. *48*, 105, 1932.
3. *Ahlgren.* Ber. ges. Physiol *55*, 408, 1930.
4. *Akimoto.* Ber. ges. Physiol. *71*, 475, 1933.
5. *Derselbe.* Ber. ges. Physiol. *72*, 563, 1933.
6. *Anan.* Ber. ges. Physiol. *50*, 700, 1929.
7. *Anderson.* Ber. ges. Physiol. *55*, 409, 1930.
8. *Anton.* Arch. exp. Path. et Pharm. *161*, 646, 1931.
9. *Anton* und *Bernhard.* Arch. exp. Path. et Pharm. *176*, 341, 1934.
10. *Anton* und *Jakobi.* Klin. Wschr. 1930. II. 1547.
11. *Atkinson* und *Ets.* Ber. ges. Physiol. *17*, 495, 1923.
12. *Bahn, Iserbeck, Lindemann.* Zit. nach Dtsch. med. Wschr. *16*, 693, 1931.
13. *Barbour, Hunter, Richey.* Ber. ges. Physiol. *50*, 430, 1929.
14. *Barbour, Russel, Flowers, Dunham, Hunter.* Ber. ges. Physiol. *54*, 125, 1930.
15. *Barbour, Gregg, Hunter.* Ber. ges. Physiol. *57*, 828, 1931.
16. *Bonanno.* Ber. ges. Physiol. *63*, 217, 1932.
17. *Bonsmann.* Arch. exp. Path. et Pharm. *156*, 145, 1930.
18. *Brunelli.* Ber. ges. Physiol. *79*, 237, 1934.
19. *Bumke.* Hdb. d. Geisteskrankheiten. Meggendorfer: Intoxikationspsychosen.
20. *Chahovitch* und *Vichnjitch.* Ber. ges. Physiol. *48*, 709, 1929.
21. *Chanutin* und *Lusk.* Ber. ges. Physiol. *20*, 79, 1923.
22. *Chô.* Ber. ges. Physiol. *78*, 711, 1934.
23. *Cohnheim* und *Modrakowski.* Zschr. f. physiol. Chem. *71*, 273, 1911.
24. *Crowden* und *Pearson.* Ber. ges. Physiol. *47*, 519, 1929.
25. *Dreyer.* Ber. ges. Physiol. *53*, 427, 1930.
26. *Derselbe.* Ber. ges. Physiol. *75*, 768, 1934.
27. *Dvorak, Carlson, Erickson, Smith, Wangenstein.* Ber. ges. Physiol. *61*, 603, 1931.
28. *Ellinger* und *Seeger.* Arch. f. exp. Path. und Pharm. *174*, 168, 1933.
29. *Endres.* Zschr. ges. exp. Med. *41*, 601, 1924.
30. *Erlenmeyer.* Zschr. ges. Neur. und Psychiatr. *103*, 705, 1926.
31. *Fabre.* Ber. ges. Physiol. *29*, 496, 1925.
32. *Flowers, Dunham, Barbour.* Ber. ges. Physiol. *51*, 370, 1929.
33. *Frank* und *Förster.* Biochem. Zschr. *159*, 48, 1925.
34. *Freund.* Arch. exp. Path. et Pharm. *88*, 216, 1920.
35. *Fujii.* Ber. ges. Physiol. *40*, 311, 1927.
36. *Gruber, Bryan, Richardson.* Ber. ges. Physiol. *61*, 826, 1931.
37. *Gruber* und *Robinson.* Ber. ges. Physiol. *55*, 123, 1930.
38. *Gulliksen.* Ber. ges. Physiol. *64*, 202, 1932.
39. *Gyoku.* Ber. ges. Physiol. *76*, 566, 1934.
40. *Hanschmitt.* Biochem. Zschr. *51*, 171, 1913.
41. *Harmon* und *McFall.* Ber. ges. Physiol. *53*, 427, 1930.
42. *Hatcher.* Ber. ges. Physiol. *32*, 297, 1925.
43. *Hatcher* und *Gold.* Ber. ges. Physiol. *51*, 369, 1929.
44. *Haug.* Mschr. f. Psychiatr. und Neur. *89*, 23, 1934.
45. *Hayashi.* Ber. ges. Physiol. *50*, 702, 1929.
46. *Hering, H. E.* zit. bei *Koch, Eb.* Ergebn. d. Kreislaufforschg. I. 1931.
47. *Herxheimer* und *Kost.* Arch. exp. Path. und Pharm. *165*, 114, 1932.
48. *Hildebrandt.* Arch. exp. Path. und Pharm. *92*, 68, 1922.
49. *Hirsch.* Dtsch. med. Wschr. *27*, 1129, 1929.
50. *Hollo, Patai, Kolta.* Arch. exp. Path. und Pharm. *107*, 162, 1925.
51. *Holm.* Zschr. ges. exp. Med. *37*, 81, 1923.
52. *Hönighaus.* Arch. exp. Path. und Pharm. *168*, 561, 1932.
53. *Houssay, Lewis.* Cpt. rend. d. séances de la soc. d. biol. *89*, 1120, 1923.
54. *Houssay, Lewis, Molinelli, Marenzi.* Cpt. rend. d. séances de la soc. d. biol. *99*, 1406, 1928.
55. *Dieselben.* Cpt. rend. d. séances de la soc. d biol. *99*, 1408, 1928.
56. *Dieselben.* Cpt. rend. d. séances de la soc. d. biol. *99*, 1411, 1928.
57. *Houssay* und *di Benedetto.* Ber. ges. Physiol. *76*, 118, 1934.
58. *Ikonen, Konjucenko, Kuprecova.* Ber. ges. Physiol. *57*, 505, 1931.
59. *Iwase.* Ber. ges. Physiol. *80*, 167, 1934.
60. *Jakobi.* Ztrbl. ges. Neur. und Psych. *62*, 213, 1932.
61. *Juarros.* Ztrbl. ges. Neur. und Psych. *47*, 113, 1927.

62. *Junkersdorf* und *Weinand*. Arch. exp. Path. und Pharm. *165*, 462, 1932.
63. *Kato*. Ber. ges. Physiol. *46*, 828, 1929.
64. *Keeser*. Arch. exp. Path und Pharm. *167*, 267, 1932.
65. *Keeser, Oelkers, Raetz*. Arch. exp. Path. und Pharm. *173*, 622, 1933.
66. *Koppanyi* und *Murphy*. Ber. ges. Physiol. *75*, 378, 1933.
67. *Krueger*. Ber. ges. Physiol. *75*, 768, 1934.
68. *Derselbe*. Ber. ges. Physiol. *75*, 768, 1934.
69. *Laignel-Lavastine* und *d'Heucqueville*. Presse méd. 1933. I. 1025.
70. *Lawrow*. Biochem. Zschr. *150*, 177, 1924.
71. *Lee*. Ber. ges. Physiol. *66*, 329, 1932.
72. *Leloir* und *Novelli*. C. r. Soc. Biol. Paris. *114*, 798, 1933.
73. *Light* und *Torrance*. Ber. ges. Physiol. *55*, 122, 1930.
74. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *52*, 348, 1930.
75. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *52*, 348, 1930.
76. *Ma*. Ber. ges. Physiol. *64*, 616, 1932.
77. *McKay, Eaton, McKay*. Ber. ges. Physiol. *40*, 115, 1927.
78. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *50*, 461, 1929.
79. *McKay* und *LL. McKay*. Ber. ges. Physiol. *58*, 826, 1931.
80. *McKay* und *Eaton*. Ber. ges. Physiol. *66*, 329, 1932.
81. *Maeda*. Ber. ges. Physiol. *80*, 365, 1934.
82. *Meltzer* und *Steuber*. Arch. exp. Path. und Pharm. *134*, 259, 1928.
83. *Meyer*. Klin. Wschr. 1929, 510.
84. *Miller* und *Plant*. Ber. ges. Physiol. *38*, 543, 1927.
85. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *38*, 402, 1927.
86. *Morimoto*. Ber. ges. Physiol. *73*, 377, 1933.
87. *Nishigishi*. Ztrbl. ges. Neur. und Psych. *50*, 266, 1928.
88. *Derselbe*. Ber. ges. Physiol. *46*, 827, 1929.
89. *Noma* und *Sasai*. Ber. ges. Physiol. *45*, 69, 1928.
90. *Ono*. Ber. ges. Physiol. *46*, 520, 1928.
91. *Orr* und *Carlson*. Ber. ges. Physiol. *75*, 665, 1934.
92. *Pannella*. Arch. di Fisiol. *27*, 493, 1929.
93. *Petri*. Patholog. Anatomie und Histologie der Vergiftungen. Springer, Berlin, 1930.
94. *Plant* und *Pierce*. Ber. ges. Physiol. *47*, 350, 1929.
95. *Plant* und *Miller*. Ber. ges. Physiol. *46*, 520, 1929.
96. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *46*, 521, 1929.
97. *Puca*. Ztrbl. ges. Neur. und Psych. *54*, 718, 1930.
98. *Quaranta*. Ztrbl. ges. Neur. und Psych. *54*, 718, 1930.
99. *Riegel*. Zschr. klin. Med. *40*, 347, 1900.
100. *Rizzotti*. Ber. ges. Physiol. *78*, 174, 1934.
101. *Derselbe*. Ber. ges. Physiol. *79*, 475, 1934.
102. *Ro*. Ber. ges. Physiol. *80*, 167, 1934.
103. *Rogoff* und *de Necker*. Ber. ges. Physiol. *34*, 589, 1926.
104. *Sakel*. Z. Neurol. *129*, 639, 1930.
105. *Sato*. Ber. ges. Physiol. *68*, 730, 1932.
106. *Sato* und *Ohmi*. Ber. ges. Physiol. *76*, 768, 1934.
107. *Scarborough*. Ber. ges. Physiol. *37*, 718, 1926.
108. *Scott*. Ber. ges. Physiol. *24*, 248, 1924.
109. *Scott, Loria, Tardo*. Ber. ges. Physiol. *34*, 589, 1926.
110. *Schoen*. Arch. exp. Path. und Pharm. *101*, 365, 1924.
111. *Derselbe*. Arch. exp. Path. und Pharm. *102*, 205, 1924.
112. *Schübel*. Arch. exp. Path. und Pharm. *88*, 1, 1920.
113. *Siemenauer* und *Pulver*. Dtsch. med. Wschr. 1929, *4*.
114. *Sioli* und *Rinkel*. Dtsch. med. Wschr. 1933. I. 323.
115. *Sjöqvist*. Ber. ges. Physiol. *79*, 714, 1934.
116. *Smirnow* und *Sirokij*. Ber. ges. Physiol. *41*, 72, 1927.
117. *Sollier* und *Morat*. Presse méd. 1930. I. 330.
118. *Speranskaja*. Zschr. exp. Med. *88*, 642, 1933.
119. *Starkenstein* im Hdb. d. exp. Pharmakol. II. 2.
119a. *Staub*. Dtsch. med. Wschr. 1931, Heft 50/51, u. Dtsch. Arch. f. Chirurgie *173*, 632, 1933 (Beitrag zum Referat *Henschen*).
120. *Stewart* und *Rogoff*. Ber. ges. Physiol. *20*, 470, 1923.
121. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *16*, 93, 1923.
122. *Dieselben*. Ber. ges. Physiol. *19*, 550, 1923.

123. *Steinmetzer* und *Swoboda*. Biochem. Zschr. *198*, 1928.
124. *Straub* und *Ozaki*. Arch. exp. Path. und Pharm. *173*, 374, 1933.
125. *Suo*. Ber. ges. Physiol. *59*, 672, 1931.
126. *Tachikawa*. Ber. ges. Physiol. *67*, 600, 1932.
127. *Derselbe*. Ber. ges. Physiol. *71*, 159, 1933.
128. *Takayanagi*. Arch. exp. Path. und Pharm. *102*, 176, 1924.
129. *Tada*. Ber. ges. Physiol. *70*, 743, 1932.
130. *Teruuchi* und *Kai*. Ber. ges. Physiol. *42*, 378, 1928.
131. *Torino* und *Lewis*. Ber. ges. Physiol. *42*, 846, 1928.
132. *Valentin*. Arch. exp. Path. und Pharm. *11*, 65, 1879.
133. *Vollmer*. Biochem. Zschr. *140*, 410, 1923.
134. *Völker*. Biochem. Zschr. *174*, 1926.
135. *Wieland* und *Schoen*. Arch. exp. Path. und Pharm. *100*, 190, 1923.
136. *Wilen* und *Dragstedt*. Ber. ges. Physiol. *64*, 617, 1932.
137. *Wolff*. Neue dtsch. Klinik. *7*, 1931.
138. *Wuth*. Zschr. ges. Neur. und Psychiatr. *96*, 698, 1925.
139. *Derselbe*. Der Nervenarzt. 1933. 617.
140. *Zagami*. Ber. ges. Physiol. *67*, 600, 1932.
141. *Zahler*. Dtsch. med. Wschr. 1930. I. 522.